Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. H. Dennig

Über Listeriose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLF-DIETRICH EKERT
aus Beilstein

1962

7039

Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. H. Dennig

Über Listeriose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLF-DIETRICH EKERT
aus Beilstein

1962

RIJKSUNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Tonutti

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Dennig

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Bennhold

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meiner Schwester Erika gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0043

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Allgemeines über Listeriose	1
Die Verbreitung der Listeriose	5
Beschreibung von drei eigenen Fällen von Listeriose	8
Verbreitung der Listeriose in Süddeutschland	17
Pathologische Anatomie und Klinik der Listeriose	25
Therapie	34
Besprechung der eigenen Fälle	36
Zusammenfassung	40
Literaturnachweis	42

Über Listeriose

Durch drei Fälle von Listeriose in unserer Klinik während der vergangenen zwei Jahre stellte sich die Frage nach der Verbreitung und Häufigkeit der Listeriose, besonders für den süddeutschen Raum. Die eigenen Beobachtungen und Nachforschungen sollen ein Beitrag zu dieser noch recht unklaren Frage sein und erneut auf die klinischen Formen, die Besonderheiten des Verlaufs und die Schwierigkeiten der Diagnostik und Therapie, bei dieser zwar seltenen, aber gefährlichen bakteriellen Infektionskrankheit hinweisen.

Der Erreger der Listeriose wurde schon 1926 von Murray Webb und Swann beschrieben. Bei Stall-Epidemien unter Kaninchen und Meerschweinchen war ihnen die Isolierung eines Bakteriums gelungen, das sie, da in den Blutbildern der erkrankten Tiere deutliche Monocytenvermehrungen festgestellt wurden, "Bakterium monocytogenes" nannten. Die Originalkulturen sind, nach vielen Passagen, noch heute vorhanden.

Bereits ein Jahr später isolierte Pirie denselben Erreger bei einer Epidemie unter Wüstenspringmäusen in Südafrika. Er beschrieb ihn unter dem Namen "Listerella hepatolytica". Die bei spontan erkrankten Kaninchen gefundene Monocytose konnte experimentell mit großer Regelmässigkeit reproduziert werden, daher einigte man sich auf die Bezeichnung "Listerella monocytogenes", 1940 wurde die Umbenennung in "Listeria monocytogenes" vorgenommen.

Da die Listeriose sowohl bei den frei lebenden, als auch bei den Zucht- und Haustieren weiterhin gefunden und häufig als Ursache von Epidemien erkannt wurde, schenkte man ihr in der Veterinärmedizin mehr und mehr Beachtung.

Die erste Listeriose beim Menschen fand Nyfeldt im Jahre 1929 in Dänemark. Der Erreger wurde aus dem Blut einer unter dem klinischen Bild der infektiösen Mononucleose verlaufenden

Erkrankung isoliert und gezüchtet. Ein Unterschied zu den bei Tieren gefundenen Stämmen von "Listeria monocytogenes" war nicht festzustellen.

Als im Jahre 1951 von Seeliger, Jung, Linzenmeier und Odenthal die Listeriose beim Menschen erstmalig in Deutschland beobachtet werden konnte, war dies der Beginn für ein zunehmendes Erkennen der Bedeutung dieser Erkrankung, die man bisher als eine äußerst seltene Infektionskrankheit des Menschen angesehen hatte. Waren bis zum Frühjahr 1951 nur ungefähr 100 Fälle in der Weltliteratur gesichert, so konnten bis 1957 nicht weniger als weitere 400 Fälle bakteriologisch nachgewiesen werden (H.P.R. Seeliger). Ein Grund für diese Zunahme der Listeriose ist darin zu sehen, daß die Isolierung und Identifikation der Erreger, die früher große Schwierigkeiten bereitete, heute durch geeignete Methoden leichter durchgeführt werden kann. Außerdem besteht heute die Möglichkeit, durch serologische Methoden die klinische Verdachtdiagnose einer Listeriose wahrscheinlich zu machen.

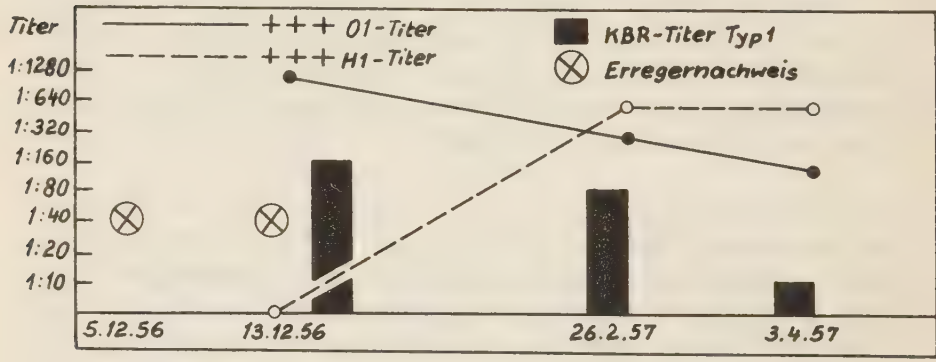
Bei dem Bakterium Listeria monocytogenes handelt es sich um meist grampositive, kapsellose, nicht sporenbildende, nicht säurefeste Stäbchen von polymorpher Gestalt und uncharakteristischer Lagerung. Oft kommen kokkoide Formen, auch Diploformen vor, es besteht Ähnlichkeit zu Erysipelothrix, die etwas zarter und schlanker sind. Beweglichkeit ließ sich bei Züchtung mit 20° C bisher immer nachweisen (Seeliger), bei 37° jedoch nur selten, da bei dieser Temperatur die sonst vorwiegend peritriche Begeißelung kaum auftritt. Auf Blutagar zeigen die jungen Kulturen anfangs nur ein zartes Wachstum mit betahämolytischem Hof, das bei längerer Bebrütung in opake weißliche runde Kolonien übergeht, mit spiegelnd glänzender Oberfläche. Auch auf anderen Nährböden, festen und flüssigen, vermehren sich die Listerien gut und stellen keine besonderen Ansprüche. Gegen Milieuänderungen sind sie wenig empfindlich. Ungehemmtes Wachstum erfolgt bei schwach saurem, neutralem und

leicht alkalischem PH. Eine Vermehrung der Bakterien findet zwischen 4 und 42° C statt. Die optimale Wachstumstemperatur liegt zwischen 20 und 37° C. Das Wachstum ist fakultativ aerob. Biochemisch gehören die Listerien zu den wenig aktiven Keimarten. Die Kolonien zeigen eine Aufspaltung in Glatt- und Rauformen mit mehreren Zwischenstadien. Während die pathogeneren S-Formen regelmäßig bei Erstisolierung natürlicher Listeriosefälle vorlagen, entstanden die R-Formen erst unter dem Einfluß der Laboratoriumsbedingungen. Sie zeigten nur angedeutete Hämolyse und waren für Versuchstiere meist apathogen (Roots E., Strauch D.).
Serologisch wurden, aufgrund verschiedener Körper- und Geißelantigene, bisher die Typen 1 - 4 unterschieden, wobei sich die Unterteilung des Typs 4 in die Subtypen 4 a und 4 b als vorteilhaft erwies. Die regionale Typenverteilung ist unterschiedlich. Ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern und den einzelnen Typen ist nicht nachzuweisen. Eine weitere Unterteilung des Serotyps 4 läßt sich nach Donker Voet vornehmen.

Die Serodiagnostik bei der Listeriose, Widal'sche Reaktion und Komplementbindungsreaktion, die besonders durch Seeliger stark gefördert wurde, ist noch immer umstritten. Da aber der bakteriologische Erregernachweis nicht immer möglich ist, hat sie zusammen mit den klinischen Erscheinungen und bei genügend kritischer Bewertung der Ergebnisse als Hilfsmittel beim Erregernachweis ihre Bedeutung. Wichtige Fehlerquellen liegen in Kreuzreaktionen mit anderen Keimen, z.B. die Partialantigengemeinschaften mit Streptococcus faecalis - Stämmen und die Antigenverwandtschaft mit Staphylococcus aureus, die bei L. monocytogenes Typ 3 besonders deutlich zum Ausdruck kommt, während sie bei den Typen 4 a und 4 b nicht auftrat. Außerdem bestehen Antigengemeinschaften mit Stämmen beweglicher Corynebakterien. Ein weiterer Nachteil ist, daß, wie verschiedene Autoren berichten, die Agglutination auch bei bakteriologisch gesichertem Nachweis der Listerioseerreger über längere Zeit negativ war und blieb (K. Born; G. Freitag, W. Lütje; E.

Mannweiler, J. Speckmann; R. Martinek u.a.).

Dies zeigt die noch immer vorhandene Unsicherheit der Serodiagnostik bei hohen, bei verdächtigen und auch bei normalen Agglutinations- und KBR-Titern. Abgesehen von der Diagnose, bei der die serologischen Untersuchungen ihren festen Platz haben, sind sie auch für den Verlauf und die Beurteilung des Krankheitsbildes sehr nützlich. Vogels und Seeliger beschrieben den Fall einer cervicoglandulären Form der Listeriose, die gleichzeitig mit einer latenten Alterstuberkulose ablief. Die Frage, ob das Krankheitsbild durch Listerien oder durch Tuberkelbazillen entstanden ist, konnte durch entsprechende Titerkurven geklärt werden.



Titerverlauf bei bakteriologisch gesicherter Halsdrüsenlisteriose

(nach Seeliger, Vogels, Teschner und Linzenmeier.)

Die Verbreitung der Listeriose:

Die große Verbreitung der Listeriose im Tierreich läßt vermuten, daß es sich hier nicht um eine seltene Krankheit handelt. Bisher wurden die Erreger bei 35 Tierarten nachgewiesen (H.P.R. Seeliger). Es waren sowohl frei lebende, wie auch domestizierte Tiere befallen. Häufiger als die übrigen Tiere erkrankten die Wiederkäuer und Nager, wobei wiederum die Schafe und kleinen Nagetiere besonders anfällig zu sein schienen. Außerdem wurde die Listeriose vereinzelt beim Wild, wie Fuchs oder Reh, bei Auerhahn, Nerz und Waschbär, sowie häufig bei fast allen Haustieren, wie Pferd, Schwein und Geflügel gefunden (G.Pallaske).

Auch bei gesunden Tieren gelang die Isolierung der Erreger. Bei Versuchen von Hahnefeld und Nisolk an oral infizierten Mäusen wurden unter 50 überlebenden, gesunden Tieren 5 gefunden, welche die Erreger in der Gallenblase beherbergten. Nach Seeliger fand man Listerien beim gesunden Huhn; auch in der Nase des gesunden Schafes konnten diese nachgewiesen werden (K. Shimizu, G. Otsuka, M. Oka).

Die Annahme, daß gesunde Keimträger vorkommen, ist also sicher berechtigt, und damit wird auch die Frage nach dem biologischen Reservoir gestellt. Zwar ist die annähernde Häufigkeit der Erkrankungen und besonders der nicht erkrankten Keimträger unter den frei lebenden Tieren noch nicht abzuschätzen, jedoch wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß gerade die Nagetiere hierfür besonders in Frage kommen. Bei einer Untersuchung von 939 wild lebenden Nagern in der C S R konnten bei drei gesunden Tieren, einer Waldmaus, einem Feldhamster und einer Ratte, Listerien nachgewiesen werden. Bei einer ähnlichen Untersuchung von Vögeln ist der Nachweis noch nicht gelungen (J. Seemann).

Aber nicht nur die große Verbreitung im Tierreich, auch das

Auftreten von Erkrankungen in fast allen Teilen der Welt, ist ein Zeichen für die Bedeutung der Listeriose. Die Erreger wurden in den heißen Ländern Afrikas, in Australien und den südamerikanischen Staaten, Argentinien, Brasilien und Uruguay , den gemäßigten Teilen von Europa, der UDSSR und den USA und auch in dem kälteren Norwegen, Schweden und Kanada, ja selbst bei, in der kanadischen Arktis eingefangenen Lemmingen beobachtet (P. Plummer, J. Byrne und H.P.R. Seeliger). Auch die geographische Abgeschlossenheit, soweit es eine solche heute noch gibt, wie etwa Neuseeland, Australien oder Japan, scheint für die Verbreitung der Listeriose ohne Bedeutung zu sein, denn auch dort wurden Erkrankungen festgestellt.
K. Dedié prüfte das Verhalten der Keime außerhalb der Tierkörper; dabei hat sich gezeigt, daß die Listerien als typische Schmutzkeime unter günstigen Bedingungen, z.B. in Kot von Schafen, über 4 Wochen nachzuweisen waren. Im Wasser, sowohl in Reinwasser-, wie in Faulwasseraquarien und unabhängig davon, ob diese mit Tieren und Pflanzen belebt waren, hielten sich die Listerien nur einige Tage. Dagegen konnten sie, wenn etwas Fleisch in das Aquarium gelegt wurde, wochenlang nachgewiesen werden. In Milch vermehrten sie sich sehr stark. Eine gute Verbreitungsmöglichkeit ist demnach auch in der unbelebten Umwelt möglich und wird durch die schon erwähnte, geringe Empfindlichkeit gegen Temperatur- und PH-Änderungen noch verstärkt. Tatsächlich scheint die indirekte Infektion verhältnismäßig häufig zu sein, worauf unter anderem auch das Verhältnis von sporadischem zu epidemischem Vorkommen der Listeriose im Tierreich hinweist. Dieses kann auf etwa 2 : 1 geschätzt werden. Berücksichtigt man, daß die Diagnose im Einzelfall nur schwer, bei einer Epidemie aber wesentlich leichter gestellt werden kann, so verschiebt sich das Verhältnis von sporadischem zu epidemischem Vorkommen wohl noch wesentlich zugunsten der sporadischen Fälle.

Aus dieser großen Zahl des sporadischen Auftretens der

Listeriose im Tierreich kann man außerdem auf eine verhältnismäßig geringe Pathogenität der Keime und eine dementsprechend größere Häufigkeit und Verbreitung schließen, zumal die geringe Pathogenität im Tierversuch immer wieder bestätigt werden konnte (H. Flamm, G. Zehetbauer; H. Hahnefeld, E. Nisolk; H. Reiss). Die geringe Pathogenität von Laborstämmen z.B. konnte durch Tierpassagen gesteigert werden. Ein ähnlicher Vorgang könnte für saprophytäre Keime bei den Epidemien in den Rinder- und Schafherden vorliegen, wobei man sich vorstellen kann, daß es zuerst bei besonders anfälligen Tieren zur Erkrankung kommt und mit den nun virulenten Keimen auch weniger anfällige Tiere infiziert werden. Der prozentuale Anteil der manifest erkrankten Tiere ist unterschiedlich groß, er hängt neben der Virulenz der Keime im wesentlichen von der Widerstandsfähigkeit und der Struktur der Herde ab. Da bei einer solchen Epidemie die Jungtiere und die trächtigen Tiere fast ausnahmslos erkranken, ist deren Anteil an der Gesamtzahl der Tiere von großer Bedeutung für das Ausmaß der Epidemie. Bei anderen Großtieren, wie auch beim Menschen ist das Vorkommen von Epidemien im Verhältnis zu sporadischen Erkrankungen nur selten.

Nach diesen und anderen Ergebnissen, die man aus der Erforschung der Verbreitung der Listerien gewonnen hat, darf als gesichert gelten, daß die allgemein beobachtete Zunahme der bekanntgewordenen Listeriosen nicht auf eine seuchenartige Ausbreitung der Krankheit zurückzuführen ist.

Wenn man die Verbreitung der Listeriose in Deutschland betrachtet, findet man drei Gebiete mit einer auffälligen Häufung von Krankheitsfällen beim Menschen. Es ist dies der Raum Leipzig-Halle, die Gegend um Greifswald und der Niederrhein. Da hier gleichzeitig auch eifrig nach Listeriosen gesucht wurde, liegt die Vermutung nahe, daß das eine durch das andere bedingt ist.
Ob das gehäufte Auftreten eine intensive Nachforschung, oder die Suche das vermehrte Erkennen der Listeriose be-

dingt hat, dürfte noch nicht geklärt sein, denn die Möglichkeit, daß ein Landstrich mehr Erkrankungen aufweist, als ein anderer, ist durchaus gegeben. Dafür spricht zum Beispiel, daß in der Schweiz bis 1956 nur einmal die Listeriose, und zwar bei einem Schwein aufgetreten sein soll, obwohl intensiv danach gefahndet wurde. Auch in der Nachbarschaft der Schweiz wurden nur wenige Fälle bekannt (E. Wiesmann). Aus dem Stadtkrankenhaus Kassel wird berichtet, daß, obwohl das Einzugsgebiet der Infektionsabteilung außer dem Stadtgebiet noch 6 - 8 Landkreise umfaßt, und obgleich man sich um die Erkennung der Krankheit bemüht habe, erst nach Jahren der erste Fall beim Menschen gesichert werden konnte (K. Waldmann, J. Bartelt, K. Opitz).

Im folgenden sollen eigene Beobachtungen, die bei zwei bakteriell gesicherten und einer serologisch wahrscheinlichen Listerioseerkrankung gemacht wurden, mitgeteilt werden. Die beiden ersten sind im Jahre 1958 ins Stuttgarter Karl-Olga-Krankenhaus eingeliefert worden. Sie traten unabhängig voneinander auf, der erste Fall im Februar, der zweite Anfang September. Der dritte Fall wurde im Herbst 1959 zu einer Sicherheitsbehandlung stationär bei uns aufgenommen.

Fall 1 :

Es handelt sich um eine 45-jährige Rentnerin, die seit Jahren immer wieder starke, nicht regelmäßige Kopfschmerzen hatte. Sie war nie ernstlich krank und hatte vier normale Geburten.
Am 19.2.1958 fühlte sie sich nicht wohl. Am nächsten Tag Kopfschmerzen und Ohrenweh, Temperaturen bis 39 Grad. Ein Heilpraktiker stellte Kopfgrippe fest, behandelte mit fiebersenkenden und gegen das Kopfweh gerichteten Mitteln. Die Beschwerden nahmen nach vorübergehendem leichtem Temperaturabfall zu. 4 Tage später Erbrechen, dazu Rückenschmerzen und verstärktes Ohrenweh. Das Fieber stieg auf

39,5 Grad, am 28.2. trat zunehmende Benommenheit auf. Am 1.3. wurde sie vor dem Bett liegend aufgefunden. Erst am Spätnachmittag um 18.30 Uhr erfolgte, nachdem kurz zuvor erstmalig ein Arzt hinzugezogen worden war,die Einweisung in unsere Klinik mit dem Verdacht auf eine Apoplexie. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin nicht mehr ansprechbar.

Aufnahme-Befund:
Stark reduzierter Allgemeinzustand. Haut fahl - braun. Auf Schmerzreize geringe ungezielte Reaktion. Temperatur rectal 41,7°. Erhebliche Nackensteifigkeit. Puls sehr weich, Frequenz 140/min., Blutdruck systolisch 40 mm Hg. Lungen: einzelne RG's, keine Dämpfung. Cornealreflexe schwach. Sehnenreflexe schwach, seitengleich. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar, Pyramidenzeichen negativ. Kernig positiv. Blase prall gefüllt, 1600 ccm Urin katheterisiert.
Urin: rötlich, Eiweiß, starke Trübung, im Sediment hyaline Zylinder. Lumbalpunktion etwa 1/2 Stunde nach der Aufnahme: Leicht getrübter, nicht unter erhöhtem Druck stehender Liquor. Pandy positiv, Zellzahl 4500/3 überwiegend segmentkernige Leukocyten, im Liquorausstrich mit Methylenblaufärbung Diplokokken mit Hof. Nach dem Untersuchungsbefund wurde die Diagnose einer eitrigen Meningitis gestellt. Behandlung mit 20 000 E wasserlöslichem Penicillin G intralumbal, stündlich 1 Mill E wasserlösliches Penicillin G i.m., dazu Kreislaufmittel. Gegen 21 Uhr 25 mg Solu-Decortin i.v. Um 23 Uhr, wenige Stunden nach der stationären Aufnahme, ist die Patientin ad Exitum gekommen.

Die bakteriologische Untersuchung des Liquors der noch lebenden Patientin und des Abstrichmaterials, das bei der Sektion vom Kleinhirn gewonnen wurde, ergab den Nachweis von Listerien durch das Gesundheitsamt Stuttgart. Dieser Befund sollte vom Robert-Koch-Institut in Berlin bestätigt werden. Dort sah man die Erreger aber als Bakterien aus der Coli-Gruppe an. Die gleiche Kultur wurde an Herrn Privat-Dozent Dr. Seeliger an der Universität Bonn geschickt. Von ihm konnte dann bestätigt werden, daß es sich um Li-

steria monocytogenes Typ 4 b handelte. Kulturen und Tierversuch auf Tuberkulose waren negativ. Die Obduktion im pathologischen Institut von Dozent Dr. med. Schultz-Brauns durchgeführt, ergab eine eitrige Leptomeningitis, besonders über dem Kleinhirn, mit beginnender eitriger Ependymitis, leichtem entzündlichem Hydrocephalus internus und allgemeinem Hirndruck. Krankheitsfolgen: starke akute Auszehrung und Austrocknung, Herzdilatation beiderseits, frische allgemeine Blutstauung, Lungenoedem, hypostatische Pneumonie des rechten Unterlappens und zahlreiche Bronchopneumonien im linken Unterlappen. Die unmittelbare Todesursache wird in einer Hirnlähmung und hypostatischen bzw. bronchogenen Pneumonien beider Unterlappen bei eitriger Hirnhautentzündung gesehen.
Nebenbefunde: Mehrere bis walnuß-große Schilddrüsen-Adenome beiderseits. Geringe Residuen einer Endokarditis der Mitralis. Ausgedehnte perihepatische Verwachsungen zwischen rechtem Leberlappen und Zwerchfell.

Hinweise auf eine Infektionsquelle konnten nicht gefunden werden.

Fall 2 :

Der 77-jährige Rentner war außer an einer Grippe vor etwa 20 Jahren nie ernstlich krank. Er hat immer noch in seinem Beruf als Ingenieur gearbeitet. Während des Urlaubs in Oberstdorf fuhr er bei großer Hitze am 3.9.1958 mit der Seilbahn aufs Nebelhorn. Am Tag darauf traten heftige Kopfschmerzen auf. Am 7.9. kam er sehr elend und mit Fieber nach Stuttgart zurück und wurde am folgenden Tag vom Hausarzt wegen Bewusstseinstrübung, Schmerzen auf der rechten Thoraxseite und Husten ins Krankenhaus eingewiesen.
Bei der Aufnahme war der hochfieberhafte Patient somnolent mit angedeutetem Meningismus. Temperatur rectal 40°, Puls 132/min, Blutdruck 205/110 mm Hg. Über beiden Lungen

hypersonorer Klopfschall, rechts basal einzelne RG's. Herz, rumpelndes systolisches Geräusch, besonders links parasternal im 2. ICR. An den Extremitäten motorische Unruhe und Muskelzuckung. Cornealreflexe nicht sicher. Sehenreflex schwach, seitengleich. Keine Pyramidenzeichen. Kernig positiv. Urin: Eiweiß, starke Trübung, im Sediment mehrere Erytrocyten. Blutsenkung 63/104.
Weißes Blutbild: bei 10600 Leukocyten 1 % stabkernige, 87 % segmentkernige, 6 % Lymphocyten, 6 % Monocyten.
Am 10.9. verstärkte Nackensteifigkeit. Lumbalpunktion: Der Liquor stand unter erhöhtem Druck und war leicht trüb. 1440/3 Zellen vorwiegend segmentkernige. Nonne und Pandy positiv, Gesamteiweiß 154 mg %, Eiweißquotient 0,29. Liquorzucker 14 mg %, bei einem Blutzucker von 146 mg % .
Diagnose: Meningitis, bei Unklarheit über den Erreger antibiotisch behandelt, stündlich 1 Mill. E Penicillin, täglich 6 g Pluriseptal und da bei dem niedrigen Liquorzucker auch eine tuberkulöse Meningitis möglich schien, 1,5 g Streptomycin und 800 mg Neoteben.
Bis zum 11.9. verschlechterte sich der Zustand des Patienten. Die Leukocyten im Blut waren auf 15000 angestiegen bei 7 % Stabkernigen, 80 % Segmentkernigen, 5 % Lymphocyten und 8 % Monocyten.
Eine vorläufige Benachrichtigung vom Gesundheitsamt Stuttgart sprach den Verdacht auf Listerien im Liquor des Patienten vom 10.9. aus. Am gleichen Tag zeigte eine weitere Lumbalpunktion die Erhöhung der Zellzahl auf 2512/3, wieder vorwiegend Segmentkernige, der Liquor war trüb, Gesamteiweiß noch stark erhöht, Liquorzucker auf 47 mg % angestiegen. Es wurden 10 mg Reverin intrathecal gegeben.
I.v. Infusion mit 1000 ccm Sterofundin, 250 mg Reverin und 20 mg Prednisolon. Blutdruck trotz Strophantin auf 120/90 abgefallen. Abends, Patient bewußtlos, 38,9° Fieber, nochmals Infusion von 1000 ccm Sterofundin mit 500 mg Reverin. Morgens gegen 3 Uhr kam es zum exitus letalis.

Vom Gesundheitsamt Stuttgart erhielten wir am 12.9. den

endgültigen Bescheid, daß aus den Liquorkulturen ein Wachstum von Listerien gesichert werden konnte. Ein mit Liquor geimpftes Meerschweinchen war am 30.9. interkurrent eingegangen. Die Sektion, unter dem Gesichtspunkt einer tuberkulösen Infektion durchgeführt, ergab nichts. Eine Testung zeigte Empfindlichkeit der Erreger gegen Streptomycin und Chloramphenicol. Bei Penicillin, Terramycin und Tetracyclinen schwache Empfindlichkeit. Drei Blutkulturen aerob und anaerob nach 10-tägiger Bebrütung steril. Untersuchungen auf Tuberkulose negativ.

Obduktionsbericht (Dr. Wolter, Pathologisches Institut Dozent Dr. med. Schultz-Brauns):
Grundkrankheit: Hochgradige eitrige Leptomeningitis, besonders der Konvexität mit einzelnen granulierenden Knötchen an der Basis und am Kleinhirn, deutliche Hirnschwellung und cerebellarer Druckkonus II. Grades.

Krankheitsfolgen: Infektiöse Lockerung der Milz, frische Blutstauung in Leber, Milz und Nieren. Nebenbefund: Prostatahypertrophie.
Todesursache: Hirnlähmung bei eitriger Leptomeningitis durch Listerien. Mikroskopische Untersuchung der weichen Hirnhaut: hochgradige teils eiterzellige, teils granulierende Leptomeningitis mit Auftreten von Rundzellen, Histiozyten, Plasmazellen, die vereinzelt kleinste Nekrosen umschließen, Gefäße sind frei.

Zur Frage der Infektion möchte man in diesem Falle annehmen, daß die altersmäßige Disposition zusammen mit dem Milieuwechsel, dem strapaziösen Ausflug aufs Nebelhorn und den rasch wechselnden klimatischen Verhältnissen begünstigend auf den Ausbruch der Krankheit gewirkt haben. Außerdem muß man in der landwirtschaftlichen Umgebung noch eine Infektionsquelle annehmen; diese Annahme durch Nachforschungen zu belegen, ist nachträglich nicht möglich.

Fall 3 :

Vom 10.11. - 8.12.1959 konnten wir einen weiteren Fall einer Listeriose in unserer Klinik beobachten und behandeln. Es handelte sich um eine 33-jährige Packersehefrau. Die Familienanamnese und allgemeine Vorgeschichte war unauffällig. Die Patientin hatte drei Schwangerschaften durchgemacht. Am 2.11.1954 erfolgte 3 Wochen vor dem errechneten Termin die Geburt des ersten Kindes, über das nachfolgend berichtet werden soll,+ da erst die Erkrankung des Kindes zur Diagnose einer Listeriose bei der Mutter geführt hat.

1955 Abort Mens II.

1957 Geburt eines gesunden Knaben, der sich normal entwikkelt hat und bei dem bisher noch keine positiven Titer auf Listeriose festgestellt werden konnten.

Der Grund, der zur Aufnahme der Patientin in unsere Klinik führte, lag in den Ergebnissen von Kontrolluntersuchungen auf Listeriose, die von der Kinderklinik Stuttgart veranlaßt wurden.

Bei der ersten serologischen Untersuchung 1956 konnten keine erhöhten Agglutinations- oder KBR-Titer auf Listerien nachgewiesen werden.
1959 ergaben die erneut durchgeführten Kontrollen folgende positive Agglutinationstiter:

am	9.9.	Typ 1	O	1	:	80 +	H	1	: 160 +
		Typ 4	O	1	:	80 +	H	negativ	
	27.10.	Typ 1	O	1	:	640 +	H	1	: 640 +
		4	O	1	:	160 +	H	1	: 80 +

Diese hohen Titer führten zur stationären Aufnahme am 10.11.1959. Noch vor Behandlungsbeginn zeigte sich spontan ein Abfall der Titer

+Die Krankengeschichten wurden uns von Prof.Dr.Grundler,dem ärztlichen Direktor der städtischen Kinderklinik Stuttgart freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

am 12.11. Typ 1 0 1 : 160 + H 1 : 80 +
Die KBR war zu jeder Zeit negativ.

Listerien konnten bei uns, weder im Liquor, noch im Rachenabstrich nachgewiesen werden.

Bei der jetzigen Untersuchung befand sich die Patientin in einem guten Allgemeinzustand. Kein Ikterus, keine Drüsenschwellung. An den Thoraxorganen war weder klinisch, noch röntgenologisch ein krankhafter Befund zu erheben. Leber und Milz waren nicht vergrößert. BSG betrug bei der Aufnahme 19/43.

Blutbild: Hb 88 %, Ery 4,0 Mill., F.J. 1,10;
Leuko 7400, Eos. 1 %, Stab 1 %, Segm. 41 %,
Lymph. 50 %, Mono 7 %.
Der Urinbefund war normal.
Liquor: Druck nicht erhöht, klar, 2/3 Zellen.

Am 13.11. begannen wir die Therapie mit einer Reverininjektion i.v. von 250 mg, in den nächsten 6 Tagen wurde peroral je 1 g Achromycin P gegeben, dann erhielt die Patientin 10 Tage lang je 4 g Supronal p.o., wobei in den letzten 3 Tagen noch zwei Mill. Einheiten Megacillin i.m. verabreicht wurden.
Eine intercurrent auftretende Thrombophlebitis führte zu einem Anstieg der BSG auf 22/42. Bei der Entlassung am 8.12. betrug die BSG noch 12/35.

Eine Kontrolle der Agglutinationstiter, die nach Abschluß der Behandlung durchgeführt wurde, zeigte einen weiteren Abfall der Agglutinationstiter

1.12. Typ 1 0 1 : 80 + H 1 : 80 +
Typ 4 negativ
KBR negativ

Das erste Kind unserer Patientin mußte schon 6 Tage nach der Geburt wegen Ernährungsschwierigkeiten in die Kinderklinik Stuttgart aufgenommen werden. Es machte in dieser

Zeit eine Bronchitis mit Bronchopneumonie, einen katarrhalichen Racheninfekt, eine Omphalitis und lokale Peritonitis durch. Auffallend war ferner ein Ikterus neonatorum prolongatus, der schon wenige Stunden nach der Geburt aufgetreten war und erst vier Wochen später zurückging. Das Kind wurde damals mit Leukomycin, Aquacillin und Streptomycin behandelt.
Am 11.11.1955 erfolgte erneut eine Aufnahme in die Kinderklinik wegen fieberhaftem Infekt mit rezidivierender Bronchitis und beidseitiger Otitis media katarrhalis. Dabei bestand eine Stomatitis-Gingivitis, eine Rhinopharyngitis, eine beginnende Abscedierung im Bereich des rechten Oberkieferastes mit sekundärer Lymphadenitis colli, eine Leber- und Milzschwellung, sowie eine statische und geistige Unterentwicklung (forme fruste Marfansches Syndrom). Mantoux 1 : 10 negativ. Aus serologischen Untersuchungen ergab sich damals erstmals ein Hinweis auf eine Listeriose, die Agglutinationstiter betrugen

am	25.11.1955	Typ 1	O 1 : 400 +	H negativ
		Typ 4	O 1 : 100 +	H negativ
	14.12.1955	Typ 1	O 1 : 800 +	H negativ
		Typ 4	O und	H negativ

Auf eine antibiotische Behandlung mit Penicillin, Streptomycin und Erycin wurde damals eine Besserung erreicht, so daß das Kind nach 5 Wochen wieder nach Hause entlassen werden konnte.

Bei der dritten stationären Aufnahme am 30.4.1956 wurden zentrale Ausfallserscheinungen (Förster-Syndrom) festgestellt, daneben ein periorales Ekzem, eine Bronchitis, Otitis media purulenta und eine rezidivierende Rhinitis purulenta. Es wurde jetzt mit Tetracyclin behandelt und eine Adenotomie durchgeführt.

Die Agglutination auf Listeriose

am	8.5.1956	Typ 1	O	1 : 400 +	H negativ
		Typ 4	O	und	H negativ

Die Entlassung nach Hause erfolgte am 9.7.1956.

Beim vierten Krankenhausaufenthalt vom 10.1.1957 bis 11.3.1957 wegen Keuchhusten mit Bronchopneumonie, eitriger Rhinitis, Sinusitis und Otitis media, Therapie mit Tetracyclin und Chloramphenicol.

In der weiteren Entwicklung des Kindes fiel eine hochgradige geistige Reduktion auf. 1958 traten bei dem Kind erstmalig Krämpfe auf, die zu einer erneuten Krankenhausbehandlung vom 19.8 - 16.9. führten. Im Röntgenbild wurden intrakranielle Verkalkungen festgestellt. Das EEG wies auf einen raumbeengenden Prozess der rechten Seite hin.

Die Agglutination auf Listeriose ergab folgende Werte:

21.8.1958	Typ 1	1	:	3200 +	H 1 : 100
	Typ 4	1	:	400 +	H negativ

Jetzt wurde eine Liquoruntersuchung vorgenommen, die Zellzahl war auf 43/3 Zellen erhöht, Pandy (+), Liquorzucker 47 mg %. Therapeutisch wurde Supracillin und Sulfa-Perlongit gegeben.

Seit August 1959 befindet sich das Kind wieder in der Kinderklinik, eine Besserung der Listeriose Rezidive und des Allgemeinzustandes konnte erreicht werden, die zerebralen Schäden lassen sich jedoch nicht mehr beheben. Da die häuslichen Verhältnisse sehr beengt sind, und das Kind laufend überwacht werden muß, soll, nachdem ein längerer Krankenhausaufenthalt nicht mehr möglich ist, noch im Januar 1960 eine Verlegung in eine Heil- und Pflegeanstalt erfolgen.

Verbreitung der Listeriose in Süd-Deutschland

Aus der Literatur und durch eine Umfrage bei den Hygieneinstituten verschiedener Universitäten haben sich folgende bakteriologisch gesicherte Erkrankungen im süddeutschen Raum ergeben:

		Serotyp	klin.Verlauf
Mannheim: (L.Stutz)	55-jährige Frau	4 b	tödliche Encephalo-Meningitis
Heidelberg:	2 Erkrankungen	1	?
		?	?
Karlsruhe: (H.Gram)	48-jähriger Mann	1	akute Meningitis gestorben
Tübingen: (n.K.F.Petersen)	1 Erkrankung	1	?
Freiburg: (K.F.Petersen)	12-tägiger Säugling Frühgeburt (Mens VII - VIII)	4 b	eitrige Meningoencephalitis gestorben
	43-jähriger Mann	1	Meningitis geheilt
	45-jähriger Mann	1	Hämorrhagische Encephalitis im Krieg Hirnverletzung, Listerien erst bei der Obduktion isoliert, evtl. Nebenbefund.

Aus Bayern sind noch bekannt:

		Serotyp	klin.Verlauf
Hof: (H.Hein)	47-jährige Frau	?	Meningitis gestorben
Würzburg: (W.Dittmar, W.Wagner)	55-jährige Frau	?	Meningitis geheilt

Dazu kommen unsere eigenen Fälle aus Stuttgart:

	77-jähriger Mann	?	Eitrige Meningitis gestorben
	43-jährige Frau	4 b	Eitrige Meningo-encephalitis gestorben

Im Anschluß an die bakteriell gesicherten Listeriosen seien noch einige serologisch wahrscheinliche Fälle angeführt:

		Antigene gegen Serotyp	klin.Verlauf
Stuttgart: eigener Fall	33-jährige Frau	1	Schwangerenlisteriose symptomlos
das erste Kind dieser Frau	5-jähriges Mädchen	1	Neugeborenenlisteriose mit anschließend chronisch rezidivierendem Verlauf z.Zt. noch in der Kinderklinik Stuttgart
Bayreuth: (K.Gutzeit)	66-jähriger Mann	1	Encephalitis mit Paresen, chronisch

Forts.S.19

		Antigene gegen Serotyp	klin.Verlauf
			rezidivierend Defektheilung Parkinsonismus blieb bestehen
München: (G.Loebell)	18-jähriges Mädchen	?	Otogene Meningitis und beidseitige Abducenslähmung geheilt

Andere serologisch wahrscheinliche Erkrankungen von Listeriose in Süddeutschland wurden in Heidelberg, Mannheim und Würzburg gefunden. Der Verlauf dieser Fälle ist uns unbekannt.

Bei den 12 angeführten bakteriell gesicherten Listeriosen wurde 5 mal Serotyp 4 b festgestellt. In 4 weiteren Fällen ist nichts über den Erregertyp bekannt. Diese Häufigkeit der Typen 1 und 4 b deckt sich mit den Beobachtungen in anderen Teilen Mitteleuropas, wo ebenfalls Serotyp 1 am häufigsten gefunden wurde. Typ 4 folgte an zweiter Stelle, Typ 3 und Typ 4 a wurden nur gelegentlich und Typ 2 äußerst selten beobachtet. In den USA fand man Serotyp 4 am häufigsten. Der klinische Verlauf ist nach den bisherigen Erfahrungen vom Erregertyp unabhängig.
Bei 9 der 12 gesicherten Listeriosen im süddeutschen Raum ist bekannt, daß sie einen Befall des ZNS zur Folge hatten, sechs endeten tödlich, zwei wurden geheilt, bei einem Fall war die Todesursache unklar. Die Erkrankungen von Meningen und ZNS sind die häufigste Form der Listeriose in der Bundesrepublik. Bis 1957 waren nach Seeliger mehr als 40 meningitische und 26 meningoencephalitische Formen der Listeriose in Deutschland bakteriell nachgewiesen. Dabei

hatten die meningitischen Formen eine Mortalität von 50 %, die encephalo-meningitischen eine Mortalität von über 70 %. Diese hohe Sterblichkeit trifft auch für die in Süddeutschland gefundenen Fälle zu. Als weiteres kann man aus der Zusammenstellung dieser Fälle erkennen, daß in unserem Raum keine Häufungen von Listeriosen beobachtet wurden und daß die Listeriose verhältnismäßig selten bei uns festgestellt wurde. Falls tatsächlich eine geringere Verbreitung im süddeutschen Raum vorliegt, könnten hierbei folgende Fragen mithelfen, diese zu erklären:

1. Kann in verschiedenen Gegenden eine unterschiedliche Pathogenität der Keime vorhanden sein ?
2. Sind die Infektionsmöglichkeiten und damit die Exposition bei uns geringer ?
3. Ist eine im Durchschnitt geringere Disposition der Bevölkerung zu beobachten ?

Ad 1 :

Eine unterschiedliche Virulenz verschiedener Stämme ist von Seeliger beobachtet worden. Eine Virulenzsteigerung der Kulturen auf künstlichem Nährboden kann durch eingeschaltete Tierpassagen erreicht werden. Mit der Virulenz nimmt die Menge eines in den Lipoiden der Bakterien liegenden, Monocytose produzierenden Agens zu. Die in Rau-Formen wachsenden Bakterien sind lipoidfrei und polysaccharidarm und dabei für Versuchstiere nicht oder nur wenig pathogen. Für die Klärung der Frage, ob die Keime in den Gebieten seltener Krankheitsfälle weniger pathogen sind, wäre interessant, ob die Stämme von Listerien, die auf den Schleimhäuten warmblütiger Tiere, die selbst nicht erkrankt sind, vorkommen, für den Menschen weniger virulent oder apathogen sind (evtl. Rauform ?) als die, die bei erkrankten Tieren und Menschen vorkommen, denn dann müßte man in den Gegenden mit vermehrten Listerioseerkrankungen, auch mit einer stärkeren Verseuchung mit virulenten Keimen

rechnen. Der Nachweis, daß diese saprophytären Keime nach einer Schwächung der allgemeinen Resistenz des befallenen Tieres z.B. durch Hunger überhaupt zu Infektionserregern werden können, ist noch nicht gelungen. Demnach besteht noch immer die Möglichkeit, daß nicht die Verbreitung der Listerien allgemein, sondern im wesentlichen das Auftreten besonders virulenter Stämme für das Auftreten von Erkrankungen verantwortlich ist.

Ad 2 :

Wie sich aus der Verbreitung der Listerien ergibt, muß man die Infektionsquelle zunächst einmal im Tierreich suchen. Zwar ist auch eine Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch möglich (B. Ödegaard; F. Patocka), sie scheint jedoch nur selten vorzukommen.

Als Infektionsweg käme also in Betracht:

a)
Der direkte Kontakt von Mensch und Tier. Damit ist für die Landbevölkerung, Tierpfleger und Tierärzte eine erhöhte Ansteckungsmöglichkeit gegeben. Häufig können Beziehungen zwischen erkrankten Tieren und erkrankten Menschen nachgewiesen werden. Die regional verschiedene Tierhaltung, die für Listerien günstiger oder ungünstiger sein kann und der verschieden starke Anteil der ländlichen an der Gesamtbevölkerung, könnte also Unterschiede in der regionalen Häufigkeit der Erkrankungen mit hervorrufen.

b)
Die Übertragung durch tierische Produkte, wie Milch, Fleisch und Eier. Die Infektionsmöglichkeit durch ungenügende Pasteurisierung der Milch ist mehrfach besprochen worden, da verschiedene Fälle von Erregernachweis aus der Milch (K. Dedié, J. Potel, De Vries n. Strikwerda) bekannt sind. Durch die Langzeit-Pasteurisierung (35 min. 61,7° C) sollen die Keime dann nicht mit Sicherheit abgetötet werden, wenn mehr als 50000 davon in ml enthalten sind (R.E. Bearns

u. K.F. Girard). Normalerweise sei jedoch die Pasteurisierung, wie sie bei uns üblich ist, ausreichend (E.H. Kampelmacher). Zu dieser Frage wurde von J. Potel angedeutet, daß die unterschiedlichen Verfahren bei der Pasteurisierung der Milch in Mitteldeutschland gegenüber der Bundesrepublik Ursache sein könnten für die vielen Beobachtungen der Schwangerenlisteriose in Mitteldeutschland gegenüber nur vereinzelten Fällen dieser Art in der Bundesrepublik.

Die Rolle der Fleisch- und Wurstwaren als Infektionsquelle ist noch nicht endgültig geklärt, jedoch dürfte sie innerhalb eines Landes kaum als verschieden angenommen werden, da ja die praktische Fleischbeschau einheitlich gehandhabt wird. Es ist hier aber durchaus die Möglichkeit vorhanden, durch entsprechende Vorschriften die Infektionsmöglichkeiten allgemein zu verringern.

Eine Infektion durch Eier wird für unwahrscheinlich gehalten, nachdem auch bei erkrankten Hühnern, trotz eingehender Versuche und Nachforschung noch kein spontan mit Listeria monocytogenes infiziertes Ei gefunden wurde. Es besteht also höchstens noch die Gefahr einer Infektion durch Eischalen, die jedoch unter normalen Umständen nicht groß sein dürfte (E.H. Kampelmacher).

c)
Übertragung durch Schmutz und Staub, sehr wahrscheinlich auch aerogen. Aus der großen Haltbarkeit der Erreger dürfte sich hier manche Infektionsmöglichkeit ergeben, die aber, für eine unterschiedliche regionale Verbreitung der Listeriose, wenn man nicht sehr stark verschiedene Lebens- oder auch Kochgewohnheiten vorfindet, ohne Bedeutung ist. Um hier jedoch weiterzukommen, müsste erst die Frage nach dem Infektionsweg und dem Erregerreservoir noch eingehender geklärt werden.

Ad 3 :

Die Disposition und Konstitution spielt als Ursache von Erkrankungen bei der meist geringen Pathogenität sicher eine bedeutende Rolle. Besonders anfällig scheinen Föten, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder sowie Erwachsene höheren Alters zu sein. Eine Geschlechtsdisposition besteht nicht, wenn man von der besonders großen Anfälligkeit der Frau während der Schwangerschaft absieht. Im Tierversuch ließ sich die besondere Gefährdung während dieser Zeit immer wieder bestätigen.

Es gelang z.B. nur ausnahmsweise, nicht trächtige Kaninchen oral mit Listerien zu infizieren, während Tiere, die im ersten Drittel der Schwangerschaft standen, fast immer an einer chronischen Metritis erkrankten, Tiere im 2. Drittel zeigten eine allgemeine Sepsis mit letalem Ausgang, im letzten Drittel kam es zu Abort und anschließender Gesundung der Muttertiere (H. Hahnefeld, E. Nisolk).
Während der Schwangerschaft scheint das Urogenitalsystem bei sonst kaum herabgesetzter Allgemeinresistenz besonders empfindlich zu sein. Auch andere exogene Faktoren, wie ein Transport über größere Strecken, Hunger, radikale Umstellung der Fütterung oder Milieuwechsel wirkten bei Tieren fördernd auf den Ausbruch von Erkrankungen (G. Pallaske). Außerdem konnte beobachtet werden, daß Epidemien, die bis zum Frühjahr anhielten, bei Umstellung der Fütterung auf Frischfutter rasch abklangen.
Bei Versuchen von Flamm und Zehetbauer an Kaninchen, bei denen durch Listerien eine Konjunktivitis erzeugt wurde, kam es nur bei Resistenzminderungen zu einer Listeriensepsis. Eine Rassendisposition bei Kaninchen hält Pallaske für möglich; er hat auch eine besondere Empfänglichkeit für Listeria monocytogenes bei manchen Mäusestämmen festgestellt. Von einer familiären Disposition für zerebrale Erkrankungen anlässlich einer Listeria-Meningitis bei einem 17 Monate alten Mädchen berichten Bettecken und Brinkmann.

Das alles spricht für die Annahme, daß die Listerien besonders bei einem gleichzeitigen Zusammentreffen mit krankheitsbegünstigenden Momenten pathogen wirken können. Dasselbe gilt für die Listeriose als Zweitkrankheit. Wenn daher bei anderen chronischen Krankheiten, wie Diabetes, Polyarthritis, Tuberkulose, Carcinomerkrankungen, Leukämie und Viruskrankheiten, bei denen mit einer Resistenzminderung zu rechnen ist, akute klinische Symptome im Sinne der Listeriose hinzutreten, muß immer an eine Infektion durch Listerien gedacht werden.

Aus dem in diesem Abschnitt Gesagten kann zur Frage der regional unterschiedlichen Verbreitung geschlossen werden, daß in Gegenden, wo vermehrt exogene Resistenzminderung bewirkende Noxen irgendwelcher Art gegeben sind, auch vermehrt die Gefahr der Listeriose auftritt. Dem kommt eine Bedeutung insofern zu, als bei der weiter oben erwähnten, geringen Virulenz der Keime die Disposition eine entscheidende Rolle bei der Erkrankung spielt. Nach den kulturellen Eigenschaften und dem pathogenetischen Verhalten der Listerien spricht Seeliger von der Möglichkeit, daß es sich hier um primär saprophytäre Schmutzkeime und "unfertige" Infektionserreger handeln könne, die ubiquitär vorkommen und deren Wirksamwerden im tierischen und menschlichen Organismus weitgehend auf dem zufälligen Zusammentreffen krankheitsbegünstigender Momente beruhe. Diese Möglichkeit ist bei sporadischen Erkrankungen durchaus zu überlegen, für Epidemien aber müßte, will man nicht eine generelle Resistenzminderung aller Befallenen voraussetzen, entweder eine erhöhte Virulenz der Erregerstämme, oder aber eine äußerst massive Infektionsquelle angenommen werden.

Pathologische Anatomie und Klinik der Listeriose

Die pathologisch anatomischen Befunde beim Menschen unterscheiden sich von denen der verschiedenen Tiere nicht wesentlich. Es ist aus diesem Grunde von Seeliger die Frage aufgeworfen worden, ob es sich hier tatsächlich um eine Zoo-Antroponose handelt, bei der die Infektkette von Tier zu Mensch überwiegt, denn die Keime lassen jegliche Adaptionserscheinungen und Affinität an einen der bekannten Wirte vermissen. Charakteristisch für die Listeriosen sind miliare Knötchen in den verschiedenen inneren Organen. Diese Herde können, je nach Erkrankungsdauer, Virulenz- und Resistenzunterschieden, sowie nach Organlokalisation und Verlaufsform als amorphe areaktive Nekrosen, als Granulome mit zentraler Nekrose, aber auch als reine proliferative Granulome auftreten, die auch in der Nachbarschaft der sublobulären und portalen Venen gefunden wurden.

Bei der Encephalomeningitis sind submiliare bis miliare Knötchen im Bereich der Leptomeninx, sowohl über der Konvexität, als auch über der Hirnbasis vorhanden. Kleine Herde treten meist in den oberen und mittleren Cortexschichten auf. Wenn Hirnrindengranulome gefunden werden, sind diese nicht selten durch diskusartige Infiltrate der Leptomeninx abgedeckt. Hierbei kommt es zur völligen Zerstörung des Gewebes. Die Herde treten vorwiegend im Bereich des perivaskulären Gewebes auf. Makroskopische Veränderungen wurden in der Pons und medulla oblongata gefunden, in einigen Fällen auch in Kleinhirn, Stammganglien und Halsmark. Histologisch fand man eine Nekrobiose der Gefäßwände, retikuläre Auflockerung, Leukozyten und außer den Granulomen oft perivaskuläre, monocytoide adventitielle Elemente (W. Doerr, H. Eck, C. Hoppe, H.P.R. Seeliger).

Bei Erkrankungen von Neugeborenen ist neben einem meist ausgedehnten Befall der weichen Hirnhäute vor allem die Leber erkrankt. Das Bild ähnelt dem der Miliartuberkulose,

es treten graugelbe Knötchen auf, die das Organ durchsetzen. Bei Milz, Nebennieren, Lunge, Oesophagusschleimhaut, Darm, und was bei noch lebenden Neugeborenen wichtig ist, an der Rachenhinterwand und den Tonsillen treten entsprechende Befunde auf. Auch eine Beteiligung der Haut wurde in Form von ungefähr stecknadelkopf-großen, grauweißen, erhabenen Papeln festgestellt (H.J. Reiss, G. Erdmann, H. Sander, H. Schill, C. Simon, H.P.R. Seeliger).

Nach dem Verlauf unterscheidet Seeliger

1. akute bis hyperakute,
2. subakute,
3. chronisch protrahierte und
4. abortive

Formen der Erkrankung.

Die klinische Symptomatologie wird durch die Vielzahl der beobachteten Krankheitsbilder bestimmt, wobei vor allem der septische Charakter der Erkrankung deutlich wird. Die Ursachen für die vielfältigen Verlaufsmöglichkeiten sieht Potel im Infektionsmodus, sowie in konstitutionellen und dispositionellen Faktoren.

Die wichtigsten Krankheitsbilder sind (H.P.R. Seeliger):

a) anginös-septische Form mit Mononucleose,

b) okulo-glanduläre Form mit Konjunktivitis,

c) zerviko-glanduläre Form,

d) zentralnervöse Form mit Meningitis, Meningo-Encephalitis, Psychosen und Folgezustände,

e) septische Granulomatose und typhös-pneumonische Form,

f) Granulomatosis infantiseptica (Neugeborenen-Listeriose ohne Meningitis),

g) Schwangerenlisteriose,

h) weitere Formen (exanthemisch, venerisch).

a)
Die anginös-septische Form ähnelt in ihrem klinischen Bild dem Pfeifferschen Drüsenfieber und unterscheidet sich nur durch das Fehlen des positiven Paul Bunell Testes. Bei Fehlen dieser Reaktion und positiven Agglutinationstitern (n. Seeliger ab 1 : 320) oder Komplementbindungsreaktion (ab 1 : 10) ist mit einer Listeriose zu rechnen, selbst wenn nur eine der beiden Reaktionen positiv ist. Eine große Häufigkeit dieser Listerioseform konnte bisher nicht festgestellt werden, immerhin gelang Nyfeldt insgesamt 13-mal der Nachweis von Listeria monocytogenes bei infektiöser Mononucleose aus Blutkulturen. Schabinski berichtet, daß bei 3 von 58 am Pfeifferschen Drüsenfieber erkrankten Personen, aus Rachenabstrichen Listerien isoliert werden konnten. Dazu kommen noch Berichte ähnlicher Fälle aus Russland. Befallen werden meist Erwachsene, nur gelegentlich auch Kinder, wie z.B. die Erkrankung eines 9-jährigen Jungen aus England zeigt (B.H. Chaiken, D.T. Michaud).

Die Prognose ist günstig; es kommt meist unter konservativer Therapie nach 3 - 4 Wochen zur spontanen Heilung; allerdings sind Übergänge zu anderen, auch meningitischen Formen bekannt, wodurch der Krankheitsablauf gefährlich werden kann.

b)
Die okulo-glanduläre Form zeigt eine eitrige Konjunktivitis, die mit Parotisschwellungen und Submandibulardrüsenvergrößerungen einhergehen kann, dabei besteht hohes Fieber und eine Lymphozytose bis zu einer Höhe von 70 %. Als Zeichen der Infektion treten auch positive Listerientiter auf. In der Literatur sind 35 Fälle bekannt (H. Flamm und G. Zehetbauer). Da diese Form gelegentlich nur eine Vor- oder Be-

gleiterkrankung einer Listeriensepsis ist, wird die Prognose etwas schlechter, als bei der anginös-septischen Form, meist kommt es jedoch zu spontaner Heilung.

c)
Die zerviko-glanduläre Form ist durch Befall der zervikalen Lymphdrüsen und einer eitrigen Einschmelzung derselben charakterisiert. Im Eiter treten reichlich mononucleäre Zellen auf, außerdem ist mit einer Monocytose im peripheren Blut zu rechnen. Es sind inzwischen 5 Fälle bekannt. Seeliger rechnet aber mit einer größeren Häufigkeit, da diese Fälle in einem Zeitraum von zwei Jahren auftraten und weil oft bei entsprechender operativer, oder antibiotischer, evtl. auch gegen Tuberkulose gerichteter Behandlung eine Heilung erreicht werden kann, auch ohne eine genaue Diagnose. Beachtenswert ist, daß in drei dieser Fälle eine Mischinfektion mit Tuberkulose vorlag. Seeliger konnte aber bei einem Fall durch die Titerkurven nachweisen, daß tatsächlich eine Listerioseerkrankung ablief und die Listerien nicht nur als Begleitkeime vorlagen. Über die Prognose läßt sich noch wenig sagen, sie ist wahrscheinlich nicht schlechter, als bei den beiden vorhergehenden Gruppen. Wichtig ist, daß man bei unklaren zervikalen Lymphdrüsenerkrankungen an die Listeriose denkt und bei begründetem Verdacht die Patienten isoliert.

d)
Die zentralnervöse Form, die in jedem Lebensalter vorkommen kann, ist, neben der Neugeborenen-Listeriose, die am häufigsten gefundene Krankheitsform der Listeriosen. Sie ist klinisch nicht von Meningitiden und Encephalitiden anderer Ursachen abzugrenzen. Nach einem oft grippe-ähnlichen Prodromalstadium treten plötzlich hohe Temperaturen mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Brechreiz oder Erbrechen auf, und unter zunehmender Somnolenz, die von Delirien und motorischer Unruhe unterbrochen werden kann, kommt es in vielen Fällen schon

nach wenigen Tagen zum Tode der Erkrankten. Einzelne Fälle beginnen subakut und ohne Fieber und gehen dann plötzlich in ein akutes Stadium über. Andere beginnen akut oder subakut und verlaufen dann chronisch rezidivierend, zum Teil mit ähnlichen Symptomen, wie sie bei der multiplen Sklerose beobachtet wurden. Bei der klinischen Untersuchung werden oft Anginen, oder andere lokale Infekte der oberen Luftwege, des Mittelohrs oder der Augen gefunden, die entweder auf hämatogenem oder lymphogenem Wege zur Erkrankung des ZNS geführt haben. Als weiteres findet man die Zeichen einer meningealen Reizung und encephalitischer Symptome. Im peripheren Blut beobachtet man fast immer eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und eine deutliche Leukozytose mit vorwiegender Vermehrung der segmentkernigen Granulocyten. Im Frühstadium kommt es in einzelnen Fällen zur Monocytose, die in späteren Stadien wieder zurückgeht, wobei dann eine Lymphocytose auftreten kann. Die Lumbalpunktion ist bei der Listeriose des ZNS eine der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen. Dabei findet man in der Regel einen erhöhten Liquordruck und ein trübes oder eitriges, nur manchmal klares Aussehen des Liquors. Das Eiweiß ist stark vermehrt, der Zuckergehalt unter 45 mg % erniedrigt, kann aber auch über den Normalwert erhöht sein. Die Zahl der Zellen im Liquor ist erhöht; auffällig ist, daß die Werte, gemessen an den oft schweren klinischen Symptomen und im Vergleich zu eitrigen Meningitiden anderer Genese (z.B. Meningokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken) relativ niedrig liegen. In diesen, bei seinen eigenen Fällen zwischen 1800/3 und 6300/3 liegenden Zellzahlen fand Busse ein auf die Listeriose hinweisendes Moment, das, wenn es auch nicht ausreicht, einen begründeten Verdacht auszusprechen, doch in vielen Fällen nützlich sein kann, besonders weil bei dem akuten Verlauf der Krankheit für bakteriologische und serologische Maßnahmen wenig Zeit bleibt. Im Liquorzellausstrich finden sich vorwiegend neutrophile Granulocyten, außerdem in wechselndem Verhältnis monocytoide Zellen. Gelegentlich überwiegen sogar die Monocyten. In einzelnen Fällen kommt es zu Mononucleosen

zwischen 16 % und 95 %. Diese hohe Werte sind nach den bisherigen Erfahrungen ausgesprochen selten, aber schon allein das Auftreten von Monocyten im Liquor hält Seeliger für ein wichtiges Merkmal der Listeriose. Busse dagegen sieht in dem Auftreten von vakuolisierten Monocyten, die als Makrophagen anzusehen seien, nichts Charakteristisches, da diese Zellen auch bei durch andere Erreger hervorgerufenen Meningitiden vorkommen.
Im Ausstrichpräparat finden sich grampositive Stäbchen, die leicht mit anderen Erregern (Pneumokokken, Streptokokken, Corynebakterien) verwechselt werden können. Die Züchtung der Listerien gelingt manchmal bis zur Ausheilung aus dem Liquor. Die Therapieerfolge sind noch immer recht schlecht, denn meist setzt die Therapie zu spät ein. Defektheilungen sind nicht selten. Die Mortalität liegt bei den meningitischen Formen ungefähr um 50 %, bei den meningo-encephalischen um 75 % (H.P.R. Seeliger).

e)
Die septische Granulomatose verläuft mit septischen Temperaturen, ohne daß Organmanifestationen erkannt werden. Es werden unerkannte Herde (pneumonische oder auch Sinusitis, Otitis usw.) angenommen, oder aber es handelt sich um eine Komplikation bei einem anderen Grundleiden. Es sind nur sehr wenige Fälle dieser Art bekannt, außerdem läßt sich eine Trennung von der anginösseptischen Form nicht immer durchführen.

f)
Die Granulomatosis infantiseptica und ihr Erreger ist schon 1949 durch Potel beobachtet worden. Durch Seeliger konnten 1951 die Erreger als Listeria monocytogenes identifiziert werden. Da diese Form der Listeriose fetal und perinatal auftrat, wurde sie häufig als Ursache des Absterbens der Frucht, von Aborten und Frühgeburten sowie von Todesfällen bei Neugeboren erkannt. Klinisch ist die Erkrankung nicht diagnostizierbar. Im Vordergrund stehen

Atem- und Kreislauferscheinungen, daneben Trinkunlust, Erbrechen und ein frühzeitiger Abgang von Mekonium. Ein Befall der Lungen, der einer Fruchtwasserinspirationspneumonie ähnelt, ein Ikterus neonatorum prolongatus, dazu kleine stippchenförmige Granulome der Rachenhinterwand und manchmal der Haut werden häufiger beobachtet. Die diaplazentar erfolgte Infektion des Föten zeigt sich erst, wenn bereits schwere Schädigungen eingetreten sind, die entweder zum Absterben und Abort der Frucht oder zur Frühgeburt des kranken Kindes führen. Bei unklaren Erkrankungen von Frühgeborenen wird an manchen Kliniken routinemäßig geprüft, ob Listerien nachzuweisen sind. Am häufigsten konnten Listerien aus dem Mekonium und manchmal während oder gleich nach der Geburt auch aus dem mütterlichen Urin gezüchtet werden. Die Sterblichkeit ist von 1949 - 1955 mit 96 %, im Jahre 1956 bei 50 Fällen mit 86 % angegeben worden (J. Potel). Die Therapie kann, auch wenn die Infektion intrauterin erfolgt ist, noch zu einer vollkommenen Heilung führen, vorausgesetzt, daß die Erkrankung frühzeitig erkannt und die Erreger gegen die verabreichten Medikamente empfindlich sind.

g)

Die Schwangerenlisteriose, die als Ursache für die Granulomatosis infantiseptica angesehen wird, verläuft meist subklinisch oder in Form eines leichten Infektes. Fieber mit Kopfschmerzen und Schüttelfrost, Anginen, Durchfälle, Pyelitiden und Rückenschmerzen wurden anamnestisch bei verschiedenen Patientinnen während der Schwangerschaft oder kurz vor der Geburt festgestellt. Oft konnte klinisch kein Hinweis auf eine Infektion gefunden werden. Ausnahmsweise kam es auch zur Listerien-Meningitis. In den allermeisten Fällen wird die Schwangerenlisteriose erst diagnostiziert, wenn die Infektion der Frucht erfolgt ist und zum Abort, zur Totgeburt oder der Geburt eines kranken Kindes führt. Über den frühesten Zeitpunkt der kindlichen Infektion herrscht noch Unklarheit. Potel sieht in dem ausgebildeten

Plazentarkreislauf die Voraussetzung für das Angehen der Listerieninfektion. Es könnte somit frühestens ab dem 4. Schwangerschaftsmonat zur diaplazentaren Infektion der Frucht kommen. Er stützt seine Vermutung auf die Tatsache, daß der früheste bekannte Abort einer bakteriell gesicherten Schwangerenlisteriose am Ende des 5. Schwangerschaftsmonats erfolgte. Die Listerien konnten bei der Frau und dem Kind isoliert werden.
Eine sekundäre Infektion des Kindes kann durch Ausscheidung der Erreger ins Fruchtwasser und erneute Aspiration derselben erfolgen und die häufigen pathologischen Befunde des Darms und der Lungen erklären. Durch Geburt oder Abort wird der Herd der mütterlichen Erkrankung, die Plazenta und Frucht, beseitigt und es kommt in den meisten Fällen zur Gesundung. Schon einige Tage oder Wochen post partum reagieren eine ganze Anzahl von Frauen serologisch negativ wie Seeliger zeigen konnte. Ob die Schwangerenlisteriose über Monate oder Jahre latent weiterbesteht und bei einer erneuten Schwangerschaft zum Rezidiv führt, oder ob es zu einer völligen Ausheilung kommt, ist von Fall zu Fall verschieden. Die Beobachtungen von Rost, Paul und Seeliger bei habituellen Aborten, die mit erhöhten Listeria-Titern der Agglutination und KBR einhergingen, aber ohne bakteriellen Nachweis der Erreger blieben, lassen eine hohe Rezidivgefahr annehmen. Bei 8 Frauen kam es 30 mal zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft, dabei waren 19 Aborte, die zwischen dem 2. bis 5. Monat eintraten. Eine prophylaktische Behandlung bei erneuter Schwangerschaft hatte bei 6 dieser 8 Frauen die Geburt eines lebenden gesunden Kindes zur Folge. In einem Fall kam es nach einer Behandlung im schwangerschaftsfreien Intervall und ohne Therapie während der erneuten Schwangerschaft zum Rezidiv. Anders liegen die Fälle von Potel. Er konnte 35 Fälle von bakteriell gesicherter Schwangerenlisteriose bei erneuter Schwangerschaft beobachten. Dabei wurden nach der Entbindung des kranken Kindes die Patientinnen laufend bakteriologisch und serologisch kontrolliert, aber nicht behandelt und erst, wenn serologisch keine spezifischen

Antikörper mehr im Blut nachzuweisen waren, einer neuen Schwangerschaft zugeraten. Die Kontrollen wurden während der neuen Schwangerschaft fortgesetzt. 32 mal kam es zur Geburt eines gesunden Kindes, 3 mal zu einer Früh- oder Totgeburt, ohne klinische Zeichen einer Listeriose und mit negativen Ergebnissen oder bakteriologischen und serologischen Untersuchungen. Eine Rezidivgefahr besteht, wie diese Beobachtungen zeigen, bei Schwangerenlisteriose nur bei einem kleinen Prozentsatz der Betroffenen. Die Prognose für die Schwangeren ist günstig, sofern keine Komplikationen auftreten. Aber auch bei einer Listerien-Meningitis im 7. Schwangerschaftsmonat konnten Seeliger und Leineweber eine Heilung und die Geburt eines gesunden Kindes erreichen; ein ähnlicher Fall ist von Potel aus Halle bekannt.

h)
Schließlich gibt es noch eine Anzahl uncharakteristische, durch Listerien hervorgerufene Krankheitsbilder. Dazu gehören, eine klinisch symptomlose Listeriose bei einem jungen Mann, bei dem Verdichtungsherde der Lunge als zufälliger Röntgenbefund festgestellt wurden, aus aspiriertem Knochenmark konnten zweimal Listerien gezüchtet werden; eine Tuberkulose oder Brucellose war nicht nachzuweisen (Myers zit. n. H.P.R. Seeliger).

In Argentinien hat Wenkebach gefunden, daß Listerien beim Mann zu einer langwierigen Urethritis führen können. Papulöse Hautexantheme bei einer Listeriose sind aus der CSR bekannt (J. Novak zit. n. H.P.R. Seeliger). Eine Listerienpneumonie wurde von Ödegaard, Grelland und Henriksen beschrieben. Massenerkrankungen an Angina mit Listerienzüchtung aus den Rachenabstrichen der Patienten wurden aus Russland von Gudkova und Voronina berichtet, sie müssen ebenso, wie die Miliartuberkulose eines 9-jährigen Jungen, die ohne Nachweis von Tuberkelbazillen blieb und mit hohen Listerioseverdächtigen Titern einherging (W. Luboldt) als Besonderheit angesehen werden, da noch keine ähnlichen

Fälle bekannt sind.

Therapie:

Das Ergebnis von zahlreichen Resistenzbestimmungen in vitro hat verschiedene Antibiotica und Sulfonamide für die klinische Erprobung empfohlen. Dabei hat es sich gezeigt, daß die Kombination von beiden oft die besten Erfolge bringt. Die Behandlung wird, um möglichst rasch einen hohen Blutspiegel zu erreichen, intravenös begonnen und mehrere Tage peroral oder weiter i.v. fortgesetzt. Für die Dosierung empfiehlt Seeliger je nach Alter, Gewicht und Allgemeinzustand: S A 0,5 - 10 g pro Tag; Penicillin 200 000 OE - 1 Mega pro Tag; 8 Tage;
Chloramphenicol 100 mg/kg, 8 Tage, nicht mehr als 2,0 g und 6 Einzeldosen pro Tag; Tetracyclin 0,5 - 2,0 g pro Tag, 5 - 8 Tage; Erythromycin 1,0 - 2,4 g pro Tag, 5 - 8 Tage.
Tritt bei den akuten Formen nicht nach spätestens 24 Stunden eine Besserung ein, so führt in manchen Fällen ein anderes Medikament, das zusätzlich, oder als Ersatz gegeben wird, zur Heilung. Es sind Fälle bekannt, bei denen eine Heilung erst gelang, nachdem durch eine Resistenzbestimmung das gegen die jeweiligen Listerienstämme wirksamste Medikament gefunden und angewandt werden konnte (H.P.R. Seeliger; A. Luchmann, P. Hecker). Bei Unklarheit über die Erregerempfindlichkeit wird die Therapie im allgemeinen mit hohen Dosen der Tetracyclin-Gruppe (Aureomycin, Terramycin, Tetracyn und Achromycin) begonnen, die aufgrund ihrer guten Verträglichkeit, raschen Resorption und der meist hohen Hemmwirkung gegen Listerien als Mittel der Wahl anzusehen sind (H.P.R. Seeliger). Daneben haben sich Penicillin und vor allem Supronal als besonders geeignet erwiesen. Die therapeutisch erreichbaren Konzentrationen

wirken in der Regel nur bakteriostatisch, daher ist die Rezidivgefahr groß. Wegen dieser Gefahr wurde angeraten, nach der klinischen Heilung die Behandlung noch mindestens 10 Tage fortzusetzen (H.P.R. Seeliger; Ch. Hoppe). Ein Behandlungserfolg ist nur zu erwarten, wenn die Medikation nicht zu spät einsetzt, die Dosierung hoch genug ist und das Mittel an den Erreger herangelangt.

Die schlechten Behandlungsergebnisse bei der Neugeborenenlisteriose werden dem meist sehr späten Behandlungsbeginn zugeschrieben. Dasselbe gilt für die akuten Listeriosen des ZNS, wobei allerdings auch die teils intrazelluläre Lagerung und Abkapselung der Keime in den Granulomen eine nicht unbedeutende Rolle zu spielen scheint (H. Eck; H.P.R. Seeliger).

Lokale Infektionen können örtlich behandelt werden. Die besten Ergebnisse wurden bei experimentellen Augenlisteriosen des Kaninchens von Flamm und Zehetbauer mit Terramycin und Aureomycin gemacht. Die akute eitrige Konjunktivitis konnte sehr rasch gebessert werden und es kam zu baldiger völliger Heilung. Die lokale oder allgemeine Penicillintherapie hatte ähnliche Wirkung, nur erfolgte die Abheilung etwas langsamer. Mit Irgamid war der Erfolg nicht ganz so gut.

Eine prophylaktische Therapie wurde bisher lediglich bei Schwangeren mit Verdacht einer Listeriose oder bei früherem unklarem ein- oder mehrmaligem Abort durchgeführt (H. Grebe; W. Boese; H.F. Rost, H. Paul, H.P.R. Seeliger). Sie spielt für die Behandlung der Neugeborenenlisteriose eine wichtige Rolle, denn nur bei Behandlung der Schwangeren und damit der Frucht ist eine günstige Beeinflussung der Neugeborenenlisteriose gewährleistet. Wenn die Mutter während der Schwangerschaft auch nur kurz wegen eines unklaren Infektes antibiotisch behandelt wurde, so scheint die Prognose der an einer Neugeborenenlisteriose erkrank-

ten Kinder besser zu sein, als bei den übrigen (M. Breuning, F. Fritzsche). Die Indikation zu einer prophylaktischen Behandlung mit hohen Dosen von Sulfonamiden und Antibiotica besteht bei einer vermutlich chronischen Listeriose nach Rost, Paul und Seeliger,

1. wenn klinische Symptome, wie Fieber usw. auftreten,
2. wenn ansteigende oder stark positive serologische Befunde vorliegen,
3. bei erneut eingetretener Gravidität, da in der Schwangerschaft eine besondere Organotropie der Listerien gegenüber dem graviden Uterus anzunehmen ist.

Besprechung der eigenen Fälle:

Die beiden ersten Fälle sind einander sehr ähnlich, sowohl in dem plötzlichen Auftreten der Krankheit, wie auch in ihrem raschen tödlichen Verlauf. Die Diagnose konnte bakteriell gesichert werden. Eine klinische Diagnose der Listeriose war nicht möglich. Es handelte sich in beiden Fällen um meningoencephalitische Formen der Listeriose. Diese Art der Erkrankung ist für die Erkrankten, wie immer wieder beobachtet wurde, außerordentlich gefährlich. Unbehandelt endet sie meist tödlich (H.P.R. Seeliger), während bei frühzeitiger Behandlung mit Antibiotica und Sulfonamiden eine günstige Beeinflussung und auch Ausheilung zu erreichen sein soll. Bei unserem ersten Fall hat die Behandlung sicher zu spät eingesetzt. Die im zweiten Fall durchgeführte Penicillin-Streptomycin-Therapie blieb ohne Erfolg, obwohl eine Empfindlichkeit der Erreger gegen Streptomycin und eine geringe Empfindlichkeit gegen Penicillin bestand, wie sich aus dem nachträglich eingegangenen Testungsergebnis herausgestellt hat. Die Behandlung konnte auch hier erst relativ spät begonnen

werden. Daneben hat sicher auch das hohe Alter des 77-jährigen Patienten den tödlichen Krankheitsverlauf begünstigt. Bezeichnend für das akute Krankheitsbild ist die Einweisung unter dem Verdacht auf Apoplexie im ersten Fall. Bei verschiedenen anderen Fällen wurde dies ebenfalls erwähnt (H. Eck; W. Haas, W. Wilhelm). Der typische diphasische Krankheitsverlauf, der zuerst ein grippeähnliches Prodromalstadium und anschließend eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit dem Auftreten von meningitischen oder encephalitischen Symptomen zeigt, konnte bei unseren beiden Fällen ebenfalls festgestellt werden. Die pathologisch anatomischen Befunde entsprachen den andernorts beschriebenen, die aber zum Teil eine geringere Beteiligung der Meningen aufwiesen. Bei Fällen, die Eck beobachtete und die innerhalb 2 - 3 Tagen zum Tode führten, war hauptsächlich das Gehirn, besonders aber das Stammhirn befallen, und man möchte annehmen, daß ehe es zu einem Übergreifen auf die Meningen kam, eine zentrale Atem- und Kreislauflähmung zum Tode geführt hat. Bei unseren Fällen war der zeitliche Ablauf der Krankheit mit 8 bzw. 10 Tagen wesentlich länger. Die praemortal aufgetretene, durch Herz- und Kreislaufmittel nicht mehr zu beeinflussende Verschlechterung des Blutdrucks, der Herztätigkeit und der Atmung spricht jedoch ebenfalls für zentrale Prozesse, als letzte Todesursache. Ähnliches wird von zwei anderen Fällen berichtet, bei denen nach einer scheinbaren Besserung des Allgemeinzustandes ganz plötzlich der Tod eintrat (G. Freitag, W. Lütje).

Interessant ist, daß schon mehrfach durch Listerien hervorgerufene Herzschädigungen beschrieben wurden, so daß die als pathologischer Nebenbefund bei Fall 1 festgestellte Endocarditis und Leberschädigung möglicherweise Folgen einer subakuten Listeriose waren, die der anschließenden zum Tode führenden akuten Meningo-Encephalitis Listeriosa vorangingen.
Als Beispiel für die Erkrankung des Herzens bei Listeriosen sei der Fall einer subakuten bakteriellen Endocarditis durch

Listeria Monocytogenes angeführt, bei dem eine durch rheumatische Erkrankung vorgeschädigte Klappe befallen war (P.D. Hoeprich, H.M. Chernoff). Die Heilung gelang mit Penicillin. Eine weitere Endocarditis Listeriosa wird von Hoffmann und Wallbrück beschrieben (zit. n. H.P.R. Seeliger). Bei einer anderen Listerioseerkrankung trat im EKG eine Myocardschädigung, die durch eine Listerien-Endocarditis bedingt war, auf (A. Luchmann, P. Hecker). Außerdem wird von D. Pohlmann und W. Boese eine Myocarditis bei einer Listeriose beschrieben. Auch bei Tieren, besonders beim Geflügel sind Herzbeteiligungen bekannt, dabei ist der Herzmuskel gelegentlich mit punktförmigen, schwieligen Herden durchsetzt. Daneben entwickelt sich oft eine Epicarditis und Pericarditis (G. Pallaske).

Die Liquoruntersuchungen ergaben in beiden Fällen keine Besonderheiten. Auffallend war nur bei Fall 2 die Zunahme der Zellen nach Beginn der Therapie von 1440/3 auf 2512/3 bei einer gleichzeitigen Erhöhung und Normalisierung des Liquorzuckers von 14 mg % auf 47 mg %. Unter den Zellen fanden sich in beiden Fällen überwiegend segmentkernige Leukocyten, monocytoide Zellen wurden nicht bemerkt. Auch die von anderen Autoren (K. Busse; H.G. Gram; E. Mannweiler, J. Speckmann; B. Ödegaard, R. Grelland, S.P. Henriksen; K. Waldmann, J. Bartelt, K. Opitz) angegebene, verhältnismäßig niedrige Pleocytose fand sich bei unseren Patienten. Beim zweiten Fall beobachteten wir im peripheren Blut die von Seeliger und anderen angegebene Leukocytose, wobei die segmentkernigen Granulocyten stark vermehrt, die Lymphocyten relativ und absolut vermindert und die Monocyten unauffällig waren.

Unser dritter Fall bietet einige Besonderheiten, auf die hier näher eingegangen werden soll. Er muß zu den chronischen, latent verlaufenden Listeriosen gerechnet werden. Ein bakterieller Erregernachweis gelingt im chronischen Stadium fast nie und ist auch uns nicht gelungen. Diese Art der Listeriosen wird, weil sie, wie unser Fall, meist

einen uncharakteristischen Verlauf zeigt, nur selten erkannt. Auch in unserem Falle führte nur die Krankheit des Kindes zur Diagnose der Listeriose bei der Mutter. Obwohl keinerlei klinische Symptome vorlagen, muß man für die Mutter 1954 eine Schwangerenlisteriose annehmen. Gestützt wird diese Annahme auf die Tätigkeit der Mutter während der Schwangerschaft in einer Wild- und Geflügelhandlung bis wenige Tage vor der Geburt, so daß für diese Zeit eine erhöhte Infektionsgefahr bestand. Der Abort mens II im Jahre 1955 war, da die Mutter nicht behandelt wurde, wahrscheinlich durch Listerien bedingt, was den Beobachtungen von Rost, Paul und Seeliger bei habituellem Abort mit erhöhten, auf Listeriose verdächtigen Agglutinations- und KBR-Titer entspricht. Schwer erklärbar ist, daß bei der serologischen Untersuchung der Patientin im Jahr 1956 kein Anhalt für eine Listeriose vorlag. Die Geburt eines gesunden Kindes 1957 läßt aber darauf schließen, daß die Listeriose zum damaligen Zeitpunkt wahrscheinlich ausgeheilt war. Bei dem Titeranstieg 1959 wäre eine Reinfektion über das erkrankte Kind, das von 1957 bis 1959 fast ohne Unterbrechung zu Hause war, in Erwägung zu ziehen. Allerdings sind Mensch zu Mensch-Kontaktinfektionen sehr selten beobachtet worden. Nach den bisherigen negativen Ergebnissen der aktiven und passiven Immunisierung im Tierversuch besteht aber eine Immunität über längere Zeit nicht. Auch bei Versuchen am Kaninchenauge von Flamm und Zehetbauer gelang sowohl am primär infizierten, wie auch am nicht infizierten Auge, trotz hoher Agglutinationstiter eine erneute Infektion ohne weiteres, die in ihrem Verlauf leicht abgeschwächt war. Durch diese geringe Schutzwirkung der Antigene ist eine Reinfektion sicher möglich und kann demnach auch bei unserer Patientin erfolgt sein. Andererseits ist denkbar, daß die Krankheit bei ihr niemals ausgeheilt war, sondern die Titerschwankung lediglich Ausdruck eines Verlaufes der Erkrankung in Schüben ist.

Die Indikation zu der kombinierten antibiotischen und Sulfonamid-Therapie ergab sich, unabhängig davon, ob nun

eine schubweise Verlaufsform, oder eine Reinfektion vorlag, aus den plötzlich aufgetretenen verdächtigen Agglutinationstitern, die bei einer etwas später vorgenommenen Kontrolle weiter auf hohe Werte angestiegen waren. Trotz Titerabfall kurz vor der Behandlung sahen wir in dem Titerverlauf einen, durch Listerien bedingten Vorgang, der eine Behandlung angebracht erscheinen ließ. Außerdem mußte, dem Alter und den Verhältnissen der Patientin entsprechend, jederzeit mit einer erneuten Schwangerschaft, und damit auch mit der Gefahr eines Rezidivs der Schwangerenlisteriose gerechnet werden.

Zusammenfassung:

Es wurde über drei Listeriosen bei Erwachsenen berichtet, die 1958 und 1959 im Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart, beobachtet wurden.

Bei zwei Fällen, einer 45-jährigen Frau und einem 77-jährigen Mann, lag eine Meningoencephalitis listeriosa vor. Diese war klinisch gegenüber eitrigen Meningitiden anderer Genese nicht abzugrenzen. Die Diagnose konnte erst durch den Bakteriennachweis im Liquor gesichert werden. Beide Patienten waren ganz akut mit hohem Fieber und schweren Bewusstseinsstörungen erkrankt und verstarben, trotz einer in der Klinik sofort eingeleiteten intensiven Behandlung, innerhalb weniger Stunden bzw. Tage.

Bei der Obduktion fanden sich neben den Veränderungen einer ausgedehnten Leptomeningitis bei Fall 2 für die Listeriose typische Hirnrindengranulome.

Die dritte Beobachtung bezieht sich auf eine jetzt 33-jährige Frau mit einer klinisch latent verlaufenden chronischen Listeriose. Bei ihr hatte die Erkrankung des ersten, 1954 geborenen Kindes zur serologischen Feststel-

lung eines positiven Listeriose Titers geführt. Nach einem Abort mens II 1955 erfolgte 1957 die Geburt eines bisher klinisch und serologisch gesunden Kindes. 5 Jahre nach der wahrscheinlichen Infektion kam es bei der Mutter erneut zu einem Titeranstieg, der Anlass zu einer antibiotischen Behandlung gab.

An Hand dieser Beobachtungen wurden Klinik und Therapie der Listeriose beschrieben.
Die bisherigen Ergebnisse der Listerioseforschung hinsichtlich der bakteriologischen und serologischen Diagnostik sowie des Infektionsmodus wurden aus der Literatur zusammengestellt.

Besonders wurde auf die Verbreitung der Listeriose eingegangen. Dabei wurde das nach unseren Nachforschungen nur vereinzelte Auftreten der Erkrankung im süddeutschen Raum dem gehäuften Vorkommen in Nord- und Mitteldeutschland gegenübergestellt und die möglichen Ursachen dieser unterschiedlichen Verbreitung diskutiert.

Literaturverzeichnis

Adler J. — Zur internistisch-kasuistischen Problematik der Listeriose
Berl.Med. 7 (1956), 491

Asahi O., T. Hosoda, Y. Kimana — Studies on the mechanism of infection of the brain with Listeria monocytogenes
Am.J.Vet.Res. 18 (1957), 147

Barrow G.I., R.J. Pugh — Listeria monocytogenes Meningitis beim Neugeborenen
J.Path.Bacter. 75 (1958), 9
(Dtsch.med.Wschr.) 83 (1958), 823

Bearns R.E., K.F. Girard — Wird durch eine Pasteurisierung Listeria monocytogenes abgetötet
Can.J.Mikrobiol. 4 (1958), 55
(Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 939

Beer J., W. Seffner — Listerienfunde bei Tieren und ihre Bedeutung für die Epidemiologie der Listeriose
Arch.exper.Vet.med. 11 (1957), 550

Bettecken F., O. Brinkmann — Listeria Meningitis bei einem Kleinkind
Arch.Kinderhk. 151 (1955), 170

Born K. — Beitrag zur Frage der Listeriose beim Neugeborenen
Arch.Kinderhk. 151 (1955), 175

Breuning M., F. Fritzsche — Über die Häufigkeit der Listeriose beim Neugeborenen
Geburtsh.u.Frauenhk. 14 (1954), 1113

Busse K. — Listeriose des Zentralnervensystems
Münch.med.Wschr. 101 (1959), 2358

Chaiken B.H., Michaud D.T. — Die Listeria-Monocytogenes-Infektion und ihre Beziehung zur infektiösen Mononucleose

N.Engl.J.Med. 258 (1958), 385

Detmold J.G., H. Girgenson — Listeriose bei Neugeborenen, als Folge von diaplazentarer Infektion mit Listeria infantiseptica
Geburtsh.u.Frauenhk. 14 (1954), 1125

Dittmar W., W. Wagner — Listeria-Meningitis des Erwachsenen
Nervenarzt 27 (1956), 223

Doerr W. — Kyematopathien und perinatale Krankheiten
Ärztl.Wschr. 12 (1957), 726

Dontenwill W., H. Knothe — Die pathologisch-histologische Diagnose der Listeriose im bebrüteten Hühnerei
Ärztl.Wschr. 11 (1956), 204

Eck H. — Encephalomyelitis listeriaca apostamentosa
Schweiz.med.Wschr. 87 (1957), 210

Erdmann G. — Die Klinik der pränatalen Infektion durch Listeria monocytogenes
Ärztl.Wschr. 12 (1957), 32

Erdmann G., M. Sander, H. Schill, C. Simon — Beiträge zum Krankheitsbild der Neugeborenen-Listeriose
Ann.Paediatr. 455 (1958), 65 + 147

Ewald F.W. — Der gegenwärtige Stand der Listeriose-Forschung
Arzneimittelforschung Aulendorf (1958), 677

Eyer Prof.Dr.Dr. H., — München
briefliche Mitteilung

Flamm H., G. Zehetbauer — Die Listeriose des Auges im Tierversuch
Graefes Arch. Ophth. 158 (1956), 122

Freitag G., W.Lütje — Klinischer Beitrag zur Listeriose des Erwachsenen

Dtsch.Ges.Wesen 13 (1958), 1321

Gram H.G. — Ein Fall von Listeriameningitis in Baden
Medizinische (1955), 683

Grebe H. — Die Ursache frühkindlicher Hirnschäden
Med.Klin. 50 (1955), 85

Gudkova E.J., T.P. Voronina — Diagnostik der Anginen mit listerellose Äthiologie
Z. Mikrobiol.Epidemiol.Immunol. 27 (1956), 31

Gutzeit K. — Über die Listeriose
Med.Klin. 51 (1956), 565

Haas W., W. Wilhelm — Beitrag zur Klinik und Therapie der Listeriose des ZNS beim Menschen
Münch.med.Wschr. 98 (1956), 1741

Hahnefeld H., E. Nisolk — Zum gegenwärtigen Stand des Listeriose-problems mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese und Epidemiologie
Münch.med.Wschr. 97 (1955), 1606

Hein H. — Ein Todesfall durch Listeria monocytogenes-Meningitis beim Menschen
Med.Klin. 47 (1952), 810

Hinrichs G. — Beitrag zur Neugeborenenlisteriose
Med.Klin. 55 (1960), 217

Hloucal L. — Listeriose
Med.Mschr. 12 (1958), 366

Hoeprich P.D., H.M. Chernoff — Subacute bakterial endocarditis due to Listeria monocytogenes
Amer.J.Med. 19 (1955), 488

Dr. Hoffmann, Dr. Walbrück — zit. n. H.P.R. Seeliger

Holle G. — Die Listeriose des Menschen
Münch.med.Wschr. 98 (1956), 1385

Hood M. — Listeriosis, Report of ten Cases
Amer.J.Clin.Pathol. 28 (1957), 18

Hoppe Ch. — Neurologische Affektionen bei Listeriose
Psych.Neur.med.Psychol. 9 (1957), 318

Horn K. — Listeriose - eine anzeigepflichtige übertragbare Krankheit
Dtsch.Ges.wesen 13 (1958), 181

Hörtnagel W., P. Krepler — Zur Listeria Meningoencephalitis
Wien.Klin.Wschr. 67 (1955), 796

Josten E.A. — Die Wirkung von Medikamenten auf das ungeborene Kind
Münch.med.Wschr. 98 (1956), 489

Kaplan M.M. — Listerellosis
New Engl.J.med. 232 (1945), 755

Kiehl W. — Listeriainfektion und Meningitis im Kindesalter
Kinderärztl.Praxis 22 (1954), 292

Kröger E., R. Rahmel — Tuberkulöser Mischinfekt mit Listeria monocytogones
Med.Klin. 52 (1957), 420

Lang K. — Zur Listeriose beim Kleinkind
Ztschr.f.Kinderheilk. 76 (1955), 328

Lippelt H., F. Müller — Zum Problem der Virusmeningitis insbesondere der Meningo encephalitis
Münch.med.Wschr. 96 (1954), 1313

Loebell G. — Listeriose und Ohrerkrankung
HNO, Wegweiser f.fachärztl.Praxis (1959), Bd. 8 H. 1 S. 20

Luboldt W. — Miliartuberkulose und Listeriose
Kinderärztl.Praxis 26 (1958), 280

Luchmann A., P. Hecker — Vier Fälle von Listeriose in einem Fall kombiniert mit einer Meningitis tuber-

kulosa
Dtsch.med.Wschr. 82 (1957), 1257

Mair H.J., N.S. Mair, E.M. Stirk, A.W. Ried — Two cases of meningitis due to Erisipelothrix monocytogenes
J.Clin.Path. 10 (1957), 231

Mannweiler E., J. Speckmann — Beobachtungen zur Listerien Meningitis
Medizinische (1957), 1571

Martinek R. — Über das Vorkommen der Listeriose bei Neugeborenen im Bezirk Magdeburg
Dtsch.Ges.Wesen 9 (1954), 1111

Mathieu P.L., M.Y. Raymond E.P. Mennilo, E.S. Sherwood — Listeria Meningitis
J. Ped. 48 (1956), 349

Murray E.G.D., R.A. Webb, M.B.R. Swann — Ad Disease of Rabbits charaterised by a large mononuclear Monocytosis caused by a hitherto undescribed Bycillus Bacterium Monocytogenes
J.Path.Bact. 29 (1926), 407

Dr. Myers — zit. n. H.P.R. Seeliger

Novak J. — Merkwürdige Hauterscheinungen bei Listeriose
Cas. Lék.cesk.
(1957), 420

Nyfeldt A. — Etiologie de la Mononucléose infectieuse
C.R.Soc.biol. 101 (1929), 590

Ödegaard B., R. Grelland, S.D. Henriksen — Case of Listeria infection in man, transmitted from sheep
Acta med.scand. 142 (1952), 231

Otto H. — Zur Kasuistik der Erwachsenen-Listeriose
Z.ges.inn.Med. 12 (1957), 231

Paterson I.St.	Antigenic structure of organism of genus Listerella J.Path.Bact. 51 (1940), 427
Patocka F., L. Hlougal, E. Mencikova	Beitrag zur menschlichen Listeriose Schweiz.med.Wschr. 86 (1956), 808
Patocka F., J. Schindler	Some factors influencing the virulence of listeria monocytogenes Ceskoslov.Epidemiol.Mikrobiol.Immunol. 5 (1956), 229
Petersen, Dr.K.,	Freiburg briefliche Mitteilung
Petersen K.F., W. Marget, H. Crefeld	Die Listeriose des Menschen Münch.med.Wschr. 101 (1959), 2013
Pirie J.H.	A new Disease of veld Rodents. Tiger River Disease Publ.S.Afr.Inst.med.Res. 3 (1927), 163
Plummer P.J.G., J.L. Byrne	Listeria monocytogenes in Lemming Canad.J.Comp.Med.and Vet.Sci. 14 (1950), 214
Pohlmann D., W. Boese	Zur Klinik der Listeriose Medizinische (1954), 1748
Potel J.	Zur Epidemiologie der Listeriose der Neugeborenen Dtsch.Ges.Wesen 9 (1954), 92
Reiss, H.J.	Die Literiose Verh.Dtsch.Ges.Path. (1956), 54
Roots E., D. Strauch	Symposium über Listeriosen Gießen 26. - 28.6.1957 Beiheft 1 zum Zentralblatt für Veterinärmed. (Verl.Paul Parey) (1958)

K. Dedié, J. Donker-Voet,
H. Flamm, M. Gray,
H. Hartwig, E.H. Kampelmacher,
A. Nyfeldt, G. Pallaske,
J. Potel, E. Roots,
H.P.R. Seeliger

Rost H.F.,
H. Paul,
H.P.R. Seeliger
Habitueller Abort und Listeriose
Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 1893 - 1934

Shimizu K.,
G. Otsuka,
M. Oka
zit. n. H.P.R. Seeliger
Jap.J.Vet.Res. 2 (1954), 1

Schoop G.,
Listeria monocytogenes, ein Krankheitserreger unserer Haustiere
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 58 (1951), 293

Seeliger H.P.R.,
F. Jung,
G. Linzenmaier,
H. Odenthal
Die Listeriose beim Menschen
Dtsch.med.Wschr. 77 (1952), 583

Seeliger H.P.R.,
Listeriose
J.A. Barth Leipzig (1955)

Seemann J.
Findings of Listeria monocytogenes in rodents
Ceskoslov.Epidemiol.Mikrobiol.Immunobiol. 6 (1957), 140

Simon C.
Übergeheilte Listeriose beim Neugeborenen
Klin.Wschr. (1958), 1086

Stadtmüller A.
Die Bedeutung der Listeriose für den Geburtshelfer
Landarzt 32 (1956), 195

Straube K.H.
Beitrag zur Klinik der Listeriose des Erwachsenen
Z.ärztl.Fortbl. 51 (1957), 1097

Stutz L.	Über einen Fall von tödlicher Listeria Encephalo-Meningitis Zbl.Bak.I Abtl.Orig. 171 (1958), 149
Sonnenschein, Prof.Dr.C,	Würzburg briefliche Mitteilung
Trautmann, F., A. Koehn	Erscheinungsform, Klinik und Therapie der Listeriose Med.Klin. 34 (1956), 1419
Trüb, P., W. Sauer	Das Krankheitsbild der Listeriose Ärztl.Wschr. 10 (1955), 193
Trüb, P., W. Boese	Listeria monocytogenes (Pirie) im Regierungsbezirk Düsseldorf Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 211
Urbach, H., G. Schabinski	Zur Listeriose des Menschen Z.f.Hyg. 141 (1955), 239
Uher V., J. Uher	Ein Beitrag zur experimentellen Reticulohistiocytomatose, die durch Listeria monocytogenes hervorgerufen wird Fol.haemat. Leipzig (1956), 151
Vogels C., H.P.R. Seeliger	Cervico-glanduläre Form der menschlichen Listeriose Med.Mschr. 11 (1957), 1295
Waldmann K., J. Bartelt, K. Opitz	Meningo-Encephalitis Listeriosa Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 1898
Wenkebach G.K.	zit. nach H.P.R. Seeliger
Wiesmann E.	Die Listeriose Schweiz.med.Wschr. 86 (1956), 161

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. Dennig dafür danken, daß er mir ermöglicht hat, an seiner Klinik und unter seiner Anleitung über das interessante Thema der Listeriose zu arbeiten.

Lebenslauf

Als Sohn des Pastors Walter E. Ekert und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Frank wurde ich am 19.5.1937 in Beilstein/ Württemberg geboren. Mit meinen Eltern kam ich 1939 nach Frankenbach bei Heilbronn, 1945 nach Murrhardt, 1950 nach Neuenbürg im Schwarzwald. Im dortigen Gymnasium war ich bis zu Beginn der 9. Klasse. Im Sommer 1955 zogen wir nach Herrenberg. Ein halbes Jahr später, im Frühjahr 1956, beendete ich meine Schulzeit mit dem Abitur am Gymnasium in Calw.

Vom Sommersemester 1956 bis zum Herbst 1958 studierte ich Medizin an der Universität Tübingen. Nach bestandener ärtzlicher Vorprüfung ging ich noch je ein Semester nach München und Hamburg. Im Anschluß an eine Famulatur am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart hatte ich die Gelegenheit, eine Doktorarbeit bei Herrn Professor Dennig zu bekommen. Daher war ich das Wintersemester 1959/60 erneut an der Universität Tübingen. Im Sommer 1960 war ich noch einmal in Hamburg. Mein 10. und 11. Studiensemester verbrachte ich wieder in Tübingen und stehe jetzt, seit September bis zum 19. Dezember, im Staatsexamen.

Tübingen, den 14.12.1961